ITEM 119 : VIEILLISSEMENT NORMAL

Vieillissement = ensemble des processus physiologique modifiant la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mur : processus lent et progressif
- Processus complexe et multifactoriel : facteurs génétiques et environnementaux mais aussi stochastique →altérations du fonctionnement cellulaire ou des systèmes de protection contre l'oxydation, modifications du métabolisme des protéines (glycation non enzymatique…) → facteur de vulnérabilité
- **Vieillesse** = **aboutissement du vieillissement** : **âge > 65 ans** d'après l'OMS / pour les prestations sociales (60 ans) / 75 ans pour le risque de perte d'autonomie et de fragilité / 75 ans pour entrer dans un service de gériatrie (moyenne > 80 ans)

Gériatrie = médecine des personnes âgées, spécialité médicale en France depuis 2004, DES depuis 2017
Gérontologie = étude du vieillissement dans tous ses aspects (biomédical, sociologique, culturel, économique…)
Raisonnement gériatrique (proposé par j-P Bouchon) = permet de lister en situation aiguë les différents facteurs aboutissant à une décompensation.
- Facteur 1 : Vieillissement d'organe
- Facteur 2 : Pathologie d'organe
- Facteur 3 : Facteur déclenchants

Concepts

- **Longévité moyenne** = durée de vie biologiquement programmé, dans des conditions idéales
- **Longévité maximale** = durée de vie maximale observée pour une espèce : 122,5 ans chez l'homme (*Jeanne Louise Calment depuis 1997)*
- **Espérance de vie** = nombre moyen d'années de vie des personnes d'une classe d'âge donnée : date à laquelle 50% des personnes nées en même temps sont décédés (réellement ou estimé avec le taux de mortalité actuel) = 85 ans pour les F / 80 ans pour les H

→ **Espérance de vie à 60 ans** en 2010 : **22,4** ans pour les hommes et **27,1** ans pour les femmes
→ Evolution en France : ⍰ de 1,3 années de vie tous les 10 ans
- **Espérance de vie sans incapacité** = nombre d'années de vie sans handicap : délai nécessaire pour que 50% des personnes soit décédées ou atteintes d'une incapacité
- **Vulnérabilité** = incapacité de répondre à des situations particulières de stress, d'effort, d'agression ou de maladie
- **Vieillissement pathologique** = vieillissement accéléré ou compliqué par une maladie du sujet âgé
- **Fragilité =** syndrome gériatrique mesurable : 3 critères de Fried ou plus (Perte de poids involontaire durant la dernière année/ Impression subjective de fatigue / Réduction des activités physiques/ Vitesse de marche diminuée / Force musculaire diminuée)

Etude du vieillissement

- Biologique : étude sur **modèles *in vitro*** (gènes, modifications post-traductionnelles des protéines, biologie cellulaire) à partir de cellules provenant **d'organismes jeunes et âgés** ou sur des **modèles pathologiques de vieillissement prématuré** (syndrome de Werner, progéria, trisomie 21…)
- *In vivo* : étude d'animaux ou de **personnes âgées** (compliqué par les nombreuses maladies, à différencier des effets du vieillissement)

Etudes transversales et longitudinales	**- Etudes transversales** = compare des individus de classes d'âge différentes à un moment donné : plus facile à réaliser, mais mesure d'autres effets (différences intergénérationnelles, effets de sélection, différences entre groupes d'âge…) **- Etudes longitudinales** : suivi du vieillissement d'un groupe d'individus **- Etudes mixtes** : combine les 2 types d'études (↘ le temps de suivi nécessaire)
Sélection des sujets âgés dans les études sur le vieillissement	- Nécessite une sélection soigneuse, écartant les personnes âgées atteintes de maladie - Problème posé par l'existence fréquente de maladies pauci- ou asymptomatique pouvant affecter les résultats (en moyenne 5 maladies par individu) - Modèle polypathologique (« vraie vie »)

Effets du vieillissement sur l'organisme

- **Diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme**, surtout visible dans les situations mettant en jeu les réserves fonctionnelles (effort, stress, maladie aiguë) ⍰ réduction de la capacité de l'organisme de faire face aux agressions
- Perte d'efficacité de plusieurs systèmes de régulation de paramètres physiologiques
- **Principaux mécanismes biologiques majeur**s impliqués :
  - Instabilité génomique / Attrition des télomères / Altération épigénétiques/ Perte de protéostasie
  - Sénescence cellulaire, dysfonction mitochondriale / dérégulation de la sensibilité aux nutriments
  - Epuisement des C. souches/ altération de la communication intercellulaire

⍰ Effets différents d'un organe à l'autre et d'un individu à l'autre

Composition de l'organisme et métabolisme	- ↘ **de la proportion de masse maigre**, notamment en cas de sédentarité : **sarcopénie** - ↗ **de la proportion de masse grasse**, en particulier **viscérale** - ↘ **de la proportion d'eau totale** - Besoins alimentaires qualitatifs et quantitatifs identique à l'adulte ayant le même niveau d'activité - Modification du métabolisme glucidique : tolérance aux charges de glucose réduite (résistance à l'insuline, même en l'absence de diabète) - Perturbation fréquente des tests biologiques d'exploration dynamique

Effets du vieillissement sur l'organisme	**Organes des sens**	- Vision : **presbytie** (réduction de l'accommodation), **cataracte** (opacification du cristallin), **gérontoxon** (dépôt blanc autour de l'iris, bénin) - Audition : **presbyacousie** - **Goût** et **olfaction** (plus controversées) = diminution des capacités chimio-sensorielles : **hyposmie/ anosmie** (plus marquée), **hypo/agueusie** ? retentissement sur l'alimentation
	Système nerveux	- SNC : - **Fonctions motrices et sensitives** et **tonus** peu modifiées - **Augmentation des temps de réaction** - **Réduction modérée des performances mnésiques**, notamment l'acquisition d'informations - **Diminution des capacités attentionnelles**, en particulier pour les doubles tâches - Sommeil : réduction et déstructuration du sommeil (↘ de sécrétion de mélatonine par l'épiphyse) - Soif : réduction de la sensibilité des récepteurs de la soif (osmorécepteurs) - SNP : ↘ du nombre de fibres fonctionnelles et ↗ des temps de conduction des nerfs périphérique, à l'origine d'une **diminution de la sensibilité proprioceptive** - SNA : **hyperactivité sympathique (**↗ des catécholamines et de l'activité des nerfs sympathiques) avec **réduction des réponses sympathiques** (↘ de sensibilité des récepteurs aux catécholamines)
	Système cardio-vasculaire	- **Débit cardiaque de repos stable** -↘ **Compliance ventriculaire** (↗ masse cardiaque, ↗ épaisseur pariétale du VG, fibrose et glycation de la matrice extracellulaire, altération des myocytes) : **altération du remplissage passif ventriculaire en début de diastole,** compensée par la contraction des oreillettes en fin de diastole - **Fonction systolique non modifiée** par le vieillissement - Fibrose cardiaque : risque augmenté de **trouble du rythme** et de **trouble de conduction** - ↘ Compliance artérielle des gros troncs artériels : ↗ **de la PAS** - Modification fonctionnelle de l'endothélium vasculaire :↘ de la production de NO, de prostacycline, ↗ de production de molécules d'adhésions, ↗ de la perméabilité endothéliale
	Appareil respiratoire	- ↘ **Capacité ventilatoire** : ? compliance pulmonaire et thoracique,↘ du volume et de la force des muscles respiratoires - ↘ **Débits expiratoires** : ? du volume aérien non mobilisable et ↘ du calibre des bronches distales - ↘ progressive de la **capacité de diffusion de l'O_2** et de la **PaO_2** du sang artériel, **$PaCO_2$** non modifiée
	Appareil digestif	- **Modifications de l'appareil buccodentaire** - **Diminution du flux salivaire** - Diminution de la sécrétion acide des cellules pariétales gastriques et **hypochlorhydrie gastrique** - **Ralentissement du temps de transit intestinale** par diminution du péristaltisme - Diminution de la masse et du débit sanguin hépatique : ↘ **clairance hépatique**
	Appareil locomoteur	- Muscle squelettique : ↘ **densité en fibres musculaires** (de type II surtout), ↘ **force musculaire** - Os : ↘ **densité minérale osseuse** (= **ostéopénie**), ↘ de la **résistance mécanique** de l'os - Cartilage articulaire : ↘ **du contenu aqueux**, ↘ **du nombre de chondrocytes**, modification de la composition en glucosamines, amincissement du cartilage, altération des propriétés mécaniques
	Appareil urinaire	Vieillissement rénal (entre 50 et 80 ans) = ↘ de la **taille** et de la **masse rénale** d'environ **10%** chez la femme et **20%** chez l'homme, intéressant surtout le **cortex rénal** : - **Réduction néphronique** : ↘ du nombre de glomérules fonctionnels (de 20-40% à 70 ans) - ↘ du **DFG** : **0,5** à **1** mL/min/1,73m^2 en moyenne par an à partir de 50 ans - **Modifications tubulaires** : changement dans le contrôle du métabolisme du sel et de l'eau (retard d'adaptation en cas de perte ou surcharge sodée), ↘ de la capacité à concentrer ou diluer les urines
	Organes sexuels	- Femme : arrêt de la sécrétion ovarienne d'œstrogènes, disparition des cycles menstruels et involution de l'utérus et des glandes mammaires à la ménopause - Homme :↘ de la sécrétion de testostérone, ↗ du volume prostatique → Une proportion importante d'hommes âgés conserve une spermatogénèse suffisance pour procréer
	Peau et phanères	Vieillissement cutané : altération du tissu élastique, épaississement fibreux du derme, aplanissement de la jonction dermo-épidermique, ? du nombre de mélanocytes - Peau d'aspect plus pâle, marquée par des rides et des ridules - Troubles de la pigmentation cutanée fréquents (tâches séniles) ↘ de la vitesse de croissance des cheveux et des ongles, grisonnement des cheveux ↘ de l'activité des glandes sébacées et sudoripares : sécheresse cutanée
	Système immunitaire	- **Réponse inné :** état pro-inflammatoire, augmentation de l'IL6 - **Augmentation du compartiment mémoire et oligoclonalité / Diminution des cellules naïves et de l'affinité aux AC**
	Psychologie	= Effets du vieillissement variables selon la personnalité, les facteurs sociaux et culturels, les expériences de vie, l'état de santé, les capacités de résiliences - Recomposition de la vie sociale au passage à la retraite - Crises narcissiques liées aux transformations du corps - Décès d'êtres chers et sentiment de proximité de la mort - Retentissement psychologique de maladies chroniques, perte d'autonomie ou entrée en institution → Conséquences : **souffrance psychique, anxiété, isolement, dépression, repli sur soi**, mais aussi **renforcement psychique, rigidification psychique, investissement créatif, altruiste, spirituel**…

Maladie du grand âge		= Maladies ou syndromes dont la fréquence augmente avec l'âge, sans rapport avec le processus physiologique de vieillissement : ↗ de la durée d'exposition, facilitation par le vieillissement - **Maladie d'Alzheimer** à début tardif, longtemps considéré comme l'expression du vieillissement cérébral - **Insuffisance cardiaque**, longtemps considérée comme l'expression du vieillissement cardiaque - **Athérosclérose**, longtemps considérée comme l'expression du vieillissement artériel Effets sur la vulnérabilité des personnes âgées : réduction des capacités fonctionnelles de manière chronique, ou révélée par une maladie aiguë, jusqu'à des capacités de l'organisme juste suffisantes dans les conditions de base
Mécanismes du vieillissement	**Facteurs génétiques**	- Facteurs génétiques importants : étude de longévité de jumeaux, génotypes de sujets centenaires - **Syndrome de Hutchinson-Gilford = progéria** : maladie génétique rarissime (mutation du gène de la lamanine), caractérisée par un vieillissement prématuré débutant dès la période néonatale - Prédispositions génétiques liées à la longévité : **surexpression du gène Klotho**, **voies de signalisation de l'insuline/IGF1, métabolisme lipidique** (apolipoprotéine ApoE) - Anomalies de l'ADN (mutation, délétion) et de sa réparation, notamment au niveau de l'ADN mitochondrial : **raccourcissement des télomères, modification de l'expression de certains gènes**…
	Protection contre les radicaux libres et le stress	- **Radicaux libres** : stress oxydatif prononcé, capable d'altérer l'ADN et les acides gras des membranes - **Systèmes de protection** : superoxydes dismutases, catalases, glutathion peroxydase sélénodépendantes, vitamines antioxydantes (**A, C, E**) → Au cours du vieillissement : - ↘ de la production de radicaux libres au sein des mitochondries - Perte d'efficacité des systèmes de protection - ***Heat shoc proteins*** **(HSP)** : système de protection en réponse aux agressions, choc thermique, traumatismes ou glucocorticoïdes, altéré par le vieillissement
	Glycation protéique	**Produits de glycation avancée (AGE)** : produits finaux de différentes voies métaboliques - Accumulation au cours du temps (⍰ par le diabète ou l'insuffisance rénale) dans le **système nerveux centra**l et **périphérique**, la **rétine**, les **articulations**, le **cœur**, les **vaisseaux**, le **rein** et la **peau**
Stratégies de ralentissement du vieillissement	**Restriction calorique**	- Allongement de la durée de vie chez des modèles animaux - **Néfaste** chez l'homme adulte : respect d'un « poids idéal » - Le régime méditerranéen (riche en oméga 3) pourrait avoir un effet bénéfique sur l'état cognitif
	Activité physique	- Ralentit la diminution de la masse musculaire, limite l'augmentation de la masse grasse et les problèmes métaboliques associés (intolérance au glucose) - Préserve les fonctions cardiovasculaires et respiratoires, et la masse osseuse - Prévention du risque de chute - Ralentirait les processus neuro-dégénératifs
	Lutte contre le stress oxydatif	- **Substances antioxydantes (vitamine A, C, E** et dérivés**)** : effets variables selon les études - Travaux expérimentaux sur le transfert et l'expression des gènes de la superoxyde dismutase et de la catalase : résultats intéressants et prometteurs sur les modèles animaux
	Correction des déficits hormonaux	- **THS de la ménopause** : sur les signes fonctionnels de la ménopause et l'ostéoporose - **Vit D** : prévention de l'ostéoporose et la perte de masse musculaire - Aucune autre supplémentation n'a montré son intérêt (GH, DHEA…)
	Inhibition de la glycation des protéines	- Traitement de rat non diabétique par **aminoguanidine** : retarde l'augmentation de rigidité artérielle et ralentit l'hypertrophie cardiaque, avec de nombreux effets indésirables chez l'homme - Autres (à l'étude) : **benfotiamine, thé vert, ginko, biloba, coulis de tomate**
Vieillissement réussi		= **Faible diminution des capacités fonctionnelles**, avec **conservation de capacités de réserve importantes** - Entretien du capital de base intellectuel, physique et relationnel - Prévention des maladies accessibles à une prévention : grippe, maladies cardiovasculaires - Prise en charge précoce des maladies et troubles susceptibles d'entraîner des désordres en cascade des autres fonctions de l'organisme : troubles de marche, état dépressif, altération de l'état nutritionnel…
Vieillissement démographique		Vieillissement démographique = augmentation de la **proportion** d'individus âgés de plus de 60 ans dans une population - En France : 11% de personnes > 65 ans en 1950, pour **17%** en 2010, et **25%** prévus en 2050 - Résulte de plusieurs phénomènes : **baisse de la fécondité** et **allongement de l'espérance de vie** principalement
	Conséquences économiques	- **Question des retraites et pensions** - **Augmentation des dépenses de santé**, et des **besoins d'institutions gériatriques (EHPAD)** - **Activité économique spécifique** (*silver* économie) **:** aide à domicile, établissements gériatriques, secteur médico-social, géronto-technologie (matériel d'aide technique, prothèses auditives…) - **Pouvoir économique important** : consommation, aide aux membres de leur famille…
	Conséquences sociales	- Augmentation du nombre de générations dans les familles - Apparition d'une population de jeunes retraités en bon état de santé, s'engageant dans des activités utiles pour la société (vie politique, associations, actions bénévoles…) - Agisme : attitude de discrimination négative envers les PA

Organe	Modification	Inchangé
Organisme	- ↘ Masse maigre - ↗ Proportion de masse grasse - ↘ Tolérance au glucose	- Besoins alimentaires (quantitatifs et qualitatifs)
Sensoriel	- Presbytie, cataracte, presbyacousie	- Gout, odorat (discuté)
Système nerveux	- ↗ Temps de réaction - ↘ Mémoire et attention - ↘ Sommeil - ↘ Rythme circadien - ↘ Sensibilité à la soif - ↘ Sensibilité proprioceptive	- Fonctions motrices - Fonctions sensitives nociceptives - Tonus
Cardio-vasculaire	- ↗ Fibrose - ↘ Compliance des ventricules et troncs artériels - ↘ Remplissage du VG - ↗ Tonus sympathique -↘ Réponse sympathique - ↗ PAS et pression pulsée - ↘ Fonctions endothéliales	- Débit cardiaque de repos ou à l'effort - Fonction systolique
Respiratoire	- ↘ Compliance pulmonaire et thoracique - ↘ Capacité ventilatoire - ↘ Capacité de diffusion de l'O_2 - ↘ PaO_2	- $PaCO_2$
Digestif	-↘ Flux salivaire - ↘ Sécrétion acide gastrique - ↗ Temps de transit intestinal - ↘ Masse et débit sanguin hépatique	
Locomoteur	- ↘ Masse musculaire - ↘ Densité des fibres de type 2 -↘ Densité minérale osseuse - ↘ Résistance mécanique de l'os - ↘ Contenu aqueux du cartilage - ↘ Nombres de chondrocytes	
Urinaire	- ↘ Nombre de néphrons - ↘ DFG - ↘ Capacité de concentrer/diluer les urines	
Sexuel (femme)	- ↘ Sécrétion d'œstrogène - Arrêt sécrétion de progestérone - Arrêt des capacités de reproduction	
Sexuel (homme)	- ↘ Sécrétion de testostérone - ↘ Capacité de reproduction	
Cutané	- ↘ Elasticité cutanée - ↗ Epaisseur du derme - ↘ Mélanocytes - ↘ Activité des glandes sébacées et sudoripares	
Immunitaire	- ↘ Immunité cellulaire liée au lymphocytes T et à certaines interleukines	- Immunité humorale
Psychologie	- Variable selon les individus	- Personnalité